

后生元辅助牙周非手术治疗的应用研究进展

杨 丹¹, 哈斯牧仁^{2*}

¹内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区国际蒙医医院口腔科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘 要

后生元, 定义为对宿主健康有益的无生命微生物或其成分的制剂, 已在多种炎症相关疾病的研究中显示出其潜在价值。尽管其在牙周炎防治领域展现出一定程度的应用前景, 但目前缺乏针对后生元治疗牙周炎的临床试验, 其发展潜能和作用机制需要进一步探究。本综述旨在探讨后生元对牙周炎相关软组织破坏和牙槽骨吸收的影响, 为未来的研究方向和临床应用提供参考。

关键词

后生元, 侵袭性牙周炎, 牙周治疗

Research Advances in the Application of Postbiotics as an Adjunctive Therapy to Non-Surgical Periodontal Treatment

Dan Yang¹, Hasi Muren^{2*}

¹Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Stomatology, International Mongolian Hospital of Inner Mongolia, Hohhot Inner Mongolia

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

Postbiotics, referring to non-living microorganisms or their components that provide health benefits to the host, have demonstrated potential value in various inflammation-associated pathologies. Although postbiotics exhibit promising applications in the prevention and treatment of periodontitis, clinical trials specifically evaluating their efficacy in periodontitis management remain scarce.

*通讯作者。

Further investigation is needed to elucidate their therapeutic potential and underlying mechanisms. This review aims to explore the effects of postbiotics on soft tissue destruction and alveolar bone resorption associated with periodontitis, providing insights for future research directions and clinical applications.

Keywords

Postbiotics, Aggressive Periodontitis, Periodontal Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

牙周炎是一种由口腔微生物菌群失衡引起的慢性炎症性疾病,其特征是随着疾病进展,牙周组织会发生一系列病理性改变,包括牙周软组织和牙槽骨的不可逆性破坏,从而导致结构和功能的长期损害[1]。使用传统治疗方法,如龈上洁治和根面平整术(Scaling and Root Planing, SRP),在机械性清创后仍存在局限,特别是对于牙本质小管、根分叉或深部骨下缺损等难以彻底清洁的部位,牙周致病菌可能持续存在并侵入软组织。这些致病菌还存在于口腔其他非牙周组织表面,如粘膜、舌和扁桃体,并可能在机械清创后转移再感染牙周位点[2]。在重度牙周炎或侵袭性牙周炎治疗中,可能需要结合抗生素治疗或手术,但抗生素的使用可能导致耐药性菌株的产生[3]。因此,旨在解决菌群失调和免疫系统失调的益生菌制剂已被用于临床试验。益生菌,被定义为适当剂量下对宿主健康有益的活性微生物[4]。益生菌的作用机制包括抑制病原体粘附、刺激和调节宿主免疫系统、以及产生抗菌物质。尽管部分益生菌菌株辅助治疗牙周炎的研究显示其对牙周及肠道微生物组有益,但其在体内的具体作用机制尚未完全阐明,且存在使用安全和医疗监管等问题[5]。此外,由于还存在保存和活力稳定性的挑战,制造活的益生菌存在一定难度。相比之下,益生菌的死菌体及其代谢产物后生元(postbiotic)具有多种功能活性,能够刺激组织发育,影响机体的营养水平和生理功能,显示出作为牙周炎辅助治疗手段的潜力[6],后生元独特的优势使其有望成为传统非手术治疗的理想辅助手段。

2. 后生元简介

2021年,国际益生菌和益生元科学协会(International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP)发布了全球共识声明,明确了后生元的定义:对宿主健康有益的、遗传背景明确的灭活微生物和/或菌体成分,这些成分包括或不包括其代谢产物[7]。这一定义为后生元的研究及应用提供了统一的科学框架,并显示了其在微生物组调控中的重要作用。后生元以其独特的优势受到广泛的关注,包括更高的安全性和稳定性、易于储存和生产、化学结构明确以及无需考虑活菌存活率等问题。作为益生菌的非活性形式,后生元涵盖了多种功能性成分,包括细菌细胞组分(如肽聚糖、脂磷壁酸)、代谢产物(如短链脂肪酸、细菌素)以及可溶性因子(如分泌蛋白、酶类)[8]。除了ISAPP的定义外,部分学者进一步扩展了后生元的范畴,将其定义为通过微生物代谢活动在无细胞上清液中释放或产生的功能性物质,包括分泌蛋白、维生素、氨基酸、短链脂肪酸(SCFAs)和酶等[9]。这一更广泛的定义在牙周病学领域尤为重要,因为无细胞上清液已被广泛研究并显示出显著的临床潜力。因此,本研究将这一更广泛的物质群纳入后生元

的范畴, 以全面评估其在牙周治疗中的应用价值。

3. 后生元对牙周炎的辅助治疗作用

3.1. 后生元对牙周致病菌作用

牙周炎的发生发展与特定微生物群落密切相关, 其中牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*)、福塞坦纳菌(*T. forsythia*)和齿垢密螺旋体与牙周炎的关联最为密切, 因此这些微生物被称为牙周病致病菌或红色复合体[10]。这些细菌与伴放线聚集杆菌、核粒梭状杆菌等协同作用, 形成具有复杂生态结构的牙周生物膜。其致病机制涉及病原相关分子模式(PAMPs), 通过脂多糖(LPS)和肽聚糖, 通过识别宿主细胞表面 Toll 样受体(TLRs)激活固有免疫应答。该过程可诱导血管活性胺及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症介质释放, 引发血管通透性改变及中性粒细胞浸润, 并通过溶酶体酶分泌导致牙周组织破坏。近年研究揭示益生菌在牙周病防治中的潜在应用价值, 乳酸乳球菌(*Lactococcus lactis*)的无细胞上清液经证实可产生广谱细菌素, 对牙周致病菌呈现显著抗菌活性, 尤其对挥发性硫化物的中和效应具有临床意义, 能够中和这些细菌产生的挥发性硫化物, 值得注意的是, 紫外线灭活的乳酸乳球菌不仅能抑制 LPS 诱导的 IL-6 和 TNF- α 等促炎因子生成, 更显示出作为后生元的潜在治疗特性[11]。此外, 从无龋健康婴儿唾液分离的食蜜魏斯氏菌(*Weissella cibaria*) CMU 菌株, 其分泌蛋白组学分析鉴定出 19 种具有抗牙周致病菌活性的功能蛋白, 该菌株具备耐口腔逆境、低产酸特性, 并能通过过氧化氢介导的机制抑制生物膜形成, 在维持口腔微生态平衡方面优于传统高酸性乳酸杆菌[12]。CMU 菌株产酸更少, 产过氧化氢更多, 有助于预防口臭或龋齿[13]。副干酪乳杆菌副干酪亚种 NTU 101 的研究进一步拓展了益生菌的调控途径, 其发酵脱脂乳上清液表现出双重作用机制: 一方面直接抑制牙龈卟啉单胞菌和伴放线放线杆菌生长, 另一方面通过下调 LPS 诱导的 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及 IL-1 等促炎因子水平发挥抗炎效应[14]。这些发现为开发基于微生物调控的牙周病靶向治疗策略提供了重要理论依据。

近期研究显示, 特定益生菌及其后生元组分对牙周病原微生物具有差异化的抑制作用。采用琼脂扩散法结合细胞保护模型的研究发现, 鼠李糖乳杆菌、罗伊氏乳杆菌及唾液链球菌 K-12 的无细胞上清液(CFS)与细胞裂解液(CL)均可显著提升口腔角质形成细胞(HOK)的存活率, 其保护机制涉及抑制伴放线放线杆菌、具核梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌的定植侵袭[15]。另外一项实验中, 100℃热灭活处理 1 小时的唾液乳杆菌(AP-32)、鼠李糖乳杆菌(CT-53)和副干酪乳杆菌(ET-66)表现出对变形链球菌、牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌多形亚种及伴放线放线杆菌的较高抑菌活性, 提示热稳定代谢产物在菌体灭活后仍具有生物活性[16]。

机制研究进一步揭示了益生菌作用的菌株特异性与效应差异性。Geraldo 等通过建立大蜡螟(*Galleria mellonella*)感染模型证实, 罗伊氏乳杆菌的活菌制剂及其 CFS 均可抑制牙龈卟啉单胞菌增殖, 且无论活菌或热灭活制剂均能显著提升感染宿主的存活率, 这提示该菌株存在非活菌依赖性抑菌机制[17]。与此形成对比的是, Santos 团队研究发现罗伊氏乳杆菌对具核梭杆菌与伴放线放线杆菌的作用模式存在显著差异: 其活菌与 CFS 均能降低具核梭杆菌的菌落形成单位(CFU), 而仅活菌形式可有效抑制伴放线放线杆菌生长。在体内实验中, CFS 处理组对具核梭杆菌感染幼虫的保护效应优于活菌干预, 但对伴放线放线杆菌感染模型未见显著保护作用, 表明不同病原体的致病机制可能影响益生菌制剂的干预效果[18]。

3.2. 后生元影响生物膜的形成及毒力因子的转录

研究表明, 多种乳酸菌属后生元对牙龈卟啉单胞菌 ATCC 3327 的生物膜形成具有显著抑制作用。其中, 嗜酸乳杆菌 LA5、鼠李糖乳杆菌 HN001 及罗伊氏乳杆菌的后生元可使单菌种生物膜中牙龈卟啉单胞菌的生物量显著降低。值得注意的是, 嗜酸乳杆菌 LA5 后生元展现出独特的双相调控功能: 在转录水平

下调牙龈卟啉单胞菌生物膜相关基因表达的同时, 还可抑制牙龈上皮细胞内毒力因子的表达, 这种跨膜调控效应可能与其分泌的群体感应抑制剂(Quorum Sensing Inhibitors, QSIs)密切相关[19]。在毒力因子调控层面, 乳酸菌后生元表现出广谱抑制作用。研究显示, 嗜酸乳杆菌 LA5 后生元可显著降低伴放线聚集杆菌的定植能力, 其作用机制涉及调控与宿主免疫逃逸相关的毒力因子表达, 包括白细胞毒素和细胞致死膨胀毒素等关键毒力因子的转录水平下调达数倍[20]。这种调控效应在罗伊氏乳杆菌 AN417 后生元中得到进一步验证, 其不仅可抑制牙龈卟啉单胞菌生物膜形成相关基因(如 *fimA*、*mfa1*、*rgpA* 等)的表达, 还能通过干扰群体感应系统(Quorum Sensing System)破坏生物膜的结构稳定性[21]。从分子机制来看, 后生元对牙周病原菌的抑制作用主要涉及以下途径: (1) 通过分泌细菌素样物质直接抑制病原菌生长; (2) 下调毒力因子相关基因的转录水平; (3) 干扰群体感应系统, 破坏生物膜形成; (4) 调节宿主细胞免疫应答, 增强抗菌活性。这些发现为开发基于后生元的牙周病靶向治疗策略提供了重要的理论依据。

4. 后生元对牙周炎相关骨吸收的调控机制

在牙周炎的进展过程中, 牙槽骨丧失(Alveolar Bone Loss, ABL)作为关键病理特征, 其发生机制涉及 RANKL/RANK/OPG 信号通路的异常激活, 导致牙槽骨丧失, 这是评估牙周炎严重程度的关键指标[22]。研究表明, 促炎细胞因子可诱导成骨细胞及辅助 T 细胞过度表达核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL), 进而与破骨细胞前体表面的核因子 κ B 受体活化因子(RANK)结合, 在 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症介质的协同作用下, 导致破骨细胞过度活化及骨吸收 - 骨形成动态平衡破坏[23][24]。后生元通过多靶点调控机制抑制病理性骨吸收。体外实验证实, 唾液乳杆菌 MG4265 后生元可显著抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化, 其作用机制涉及: (1) 下调 TRAP 阳性多核细胞数量; (2) 抑制酒石酸抗性酸性磷酸酶(TRAP)活性; (3) 阻断蛋白激酶和核因子 κ B 信号通路; (4) 上调血红素加氧酶-1 表达; (5) 抑制活化 T 细胞核因子 κ B (NFATc1)和 c-fos 等转录因子的表达, 最终使破骨细胞生成相关基因(TRAP、组织蛋白酶 K、基质金属蛋白酶-9 等)表达水平降低 2~3 倍[25]。类似地, 副干酪乳杆菌副干酪亚种 NTU 101 后生元通过调节 RANKL/RANK 轴, 可减少牙槽骨吸收面积[14]。

在炎症调控层面, 后生元展现出显著的免疫调节功能。短乳杆菌 CD2 (*Lactobacillus brevis* CD2)经超声处理的后生元局部应用可使实验性牙周炎小鼠的骨丢失减少 60%, 其机制涉及: (1) 抑制 THP-1 巨噬细胞中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子表达; (2) 通过精氨酸脱亚胺酶介导的精氨酸代谢途径, 与诱导型一氧化氮合酶(iNOS)竞争底物, 使一氧化氮生成减少 75% [26][27]。这种双重调控效应在临床研究中得到验证: 慢性牙周炎患者唾液一氧化氮水平与牙周临床参数呈正相关($r = 0.78, P < 0.01$), 高水平的一氧化氮不仅诱导炎症介质, 还可能通过增加病理性血管通透性, 促进炎症细胞向牙周组织的浸润, 提示 iNOS 来源的一氧化氮在牙周炎症和骨丢失中的关键作用[28][29]。

动物实验进一步证实后生元的骨保护效应具有普遍性。微型计算机断层摄影(μ CT)分析显示, 热灭活罗伊氏乳杆菌可显著改善实验性牙周炎小鼠的根分叉微结构参数, 使骨小梁数量增加[30]。粪肠球菌和乳酸乳球菌的巴氏杀菌乳清转化产物饲喂实验性牙周炎小鼠 8 周, 可显著减少炎症细胞浸润, 并显著改善上皮增殖指数和牙槽骨丧失[31]。这些发现与鼠李糖乳杆菌 GG 的研究结果一致, 进一步证实后生元通过调节宿主免疫应答缓解牙周炎症状[32]。

在易感宿主中, 免疫力的丧失和选择性病原体的生长可引发菌群失调和加剧的免疫反应, 最终导致牙周组织的破坏[33]。研究表明, 使用 110 $^{\circ}$ C 热灭活处理 15 分钟的卷曲乳杆菌 KT-11 混合饲料喂养经口感染牙龈卟啉单胞菌的小鼠, 能显著减弱牙槽骨吸收, 相比于仅喂养同种饲料的小鼠。此外, 摄入 KT-11 的小鼠显示出针对牙龈卟啉单胞菌感染的免疫反应增强, 表现为血浆中总 IgG 水平、唾液中总分泌型 IgA 和血浆中抗牙龈卟啉单胞菌 IgG 水平均有所上升, 这表明热灭活的卷曲乳杆菌 KT-11 可能通过调节

宿主的免疫反应, 对牙周炎的进展产生积极影响[34]。

5. 后生元对牙周炎人群的研究

临床研究证据表明, 后生元作为牙周支持治疗的辅助干预手段, 通过调节宿主免疫应答和口腔微生态平衡发挥治疗作用。Iwasaki 开展的临床研究中, 将热灭活的植物乳杆菌 L-137 作为传统牙周支持治疗的辅助药物, 对牙周病患者进行了为期 12 周的治疗。结果观察到实验组牙周袋深度显著减少(>4 mm), 其作用机制与诱导 IL-12 分泌、促进 IFN- γ 介导的 Th1 型免疫反应密切相关[35]。热灭活植物乳杆菌 L-137 对 IFN- γ 的诱导作用在健康受试者中也得到了证实[36]。在临床疗效比较研究中, Butera 团队发现含后生元凝胶与 0.2%氯己定在改善牙周临床指标方面具有等效性: 治疗 6 个月后, 两组患者的探诊出血(BOP)阳性率均下降, 临床附着水平(CAL)增加, 且菌斑指数(PI)改善程度相当($P > 0.05$) [37]这种临床等效性为开发基于后生元的替代治疗方案提供了重要依据。唾液 IgA 水平是口腔免疫水平的重要指标, 高水平的短链脂肪酸(SCFAs)能有效抑制口腔致病菌的定植, 后生元对口腔免疫微环境的调节作用在 multicenter 临床试验中得到证实。使用含复合后生元(3×10^{10} CFU 灭活唾液乳杆菌 LS97、副干酪乳杆菌 LC86 和嗜酸乳杆菌 LA85)牙膏的受试者。其唾液免疫球蛋白 A (sIgA)水平较安慰剂组提升($P < 0.05$), 同时短链脂肪酸(SCFAs)含量显著增加, 其中乙酸和丙酸浓度升高[38]。值得注意的是, 这种免疫调节效应具有持续性: 停止干预 1 个月后, 实验组 sIgA 水平仍维持在高位($P < 0.01$), 且口腔微生物群 α 多样性指数(Shannon 指数)较基线明显提升。在微生物调控层面, Lin 等的研究显示, 口服巴氏灭活复合后生元(唾液乳杆菌 AP-32、副干酪乳杆菌 ET-66 和植物乳杆菌 LPL28)4 周可显著改变口腔菌群结构: (1) 变形链球菌丰度降低; (2) 益生菌属(乳酸杆菌、双歧杆菌)相对丰度增加($P < 0.01$) [39]。丁琴凤团队的体外实验进一步揭示, 灭活的嗜酸乳杆菌 ATCC4356 可黏附于牙龈角化上皮细胞, 并且对口腔致病菌(具核梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌)具有较强的黏附拮抗作用[40]。使用灭活 Probio-01 牙膏 3 个月的结果显示, 该后生元显著降低了牙龈斑诱导的牙龈炎患者的牙龈炎临床指标, 并有效改善了牙龈炎症。16S rDNA 扩增子测序显示该后生元对牙龈斑菌群的多样性没有显著影响, 但显著增加了牙龈斑核心细菌的相对丰度, 如钩端菌和梭杆菌[41]。提示后生元可能通过选择性富集有益菌群发挥治疗作用。

6. 后生元在牙周炎治疗中的应用前景

在后生元研究领域, 现有文献通常将活益生菌作为对照组, 以评估后生元是否能够达到与活益生菌等效的治疗效果。部分研究通过直接比较活益生菌和后生元的疗效, 发现两者在改善临床指标(如探诊深度、临床附着水平)方面可能具有相似的效果, 但调节机制可能存在显著差异。例如, 活益生菌主要通过定植和增殖调节微生物组, 而后生元则依赖于其灭活菌体成分或代谢产物直接作用于宿主免疫系统或病原菌。尽管临床试验结果总体积极, 当前研究仍面临挑战, 首先, 许多研究包括样本量较小、研究设计和评估标准缺乏一致性, 导致结果的可比性和可重复性受限。其次, 后生元的种类和剂量差异及制备方法在不同研究之间存在显著差异, 这进一步增加了结果比较的复杂性。更为重要的是, 后生元的作用机制尚未完全阐明, 需要更多基础和临床研究来深入探讨。大多数使用后生元的体内研究未对炎症反应进行研究, 仅显示了临床参数的改善, 这种研究设计的局限性导致对后生元作用机制的理解仍停留在表面水平。此外, 这些研究未充分考虑牙周组织微环境中微生物-微生物和微生物-宿主相互作用的复杂生理过程, 也未系统评估后生元对疾病进展的系统性干扰(如口腔-肠轴的调控), 可能导致体内试验结果难以复制。后生元的作用机制可能因菌株的特异性、宿主免疫状态、疾病严重程度及其他环境因素(如饮食习惯, 吸烟等)而异, 这些因素的交互作用可能导致不同牙周炎患者对后生元的治疗效果存在显著差异。因此, 未来的研究需重点关注后生元的优化配方、剂量确定、给药方式(如局部凝胶或全身递送)和治疗周

期等关键问题,以提高其在牙周炎治疗中的疗效和可重复性。此外,结合多组学技术(如宏基因组学、代谢组学)和先进的体外模型(如类器官或微流控芯片)可能为揭示后生元的作用机制提供新的视角。

未来的研究亟需开展多中心、随机双盲对照试验,并纳入足够样本量(如每组 ≥ 100 例)及至少 12 个月的纵向随访,以全面评估后生元治疗的长期疗效(如牙槽骨密度变化、临床附着水平稳定性)和安全性(如局部/全身不良反应发生率)。研究应关注后生元对不同牙周炎亚型(如侵袭性牙周炎、慢性牙周炎)的治疗效果,以及其在特殊人群(如糖尿病患者、吸烟者)中的应用。牙周炎的异质性研究要求需针对不同疾病亚型(如侵袭性牙周炎与慢性牙周炎)及特殊人群(如 2 型糖尿病患者、吸烟者、免疫功能低下者)进行分层分析。尽管目前许多研究显示后生元有有益影响,但关于后生元副作用的研究相对较少,当前后生元研究面临剂量效应关系不明确、副作用报告不足及国际监管标准缺失等问题。需建立基于循证医学的剂量优化模型,并通过体外毒理学实验和长期动物实验评估其生物安全性。同时,国际组织(如 ISAPP)应尽快制定后生元产品的质量控制标准,包括菌株溯源、灭活效率验证、活性成分定量等。因此,未来需要更多的研究试验,以提高对后生元安全性问题的把控。总之,尽管现有临床试验证实后生元可显著改善探诊深度和牙龈出血指数,但其临床应用仍处于探索阶段。未来需通过跨学科合作(微生物学、免疫学、生物材料学)攻克机制复杂性、疗效异质性和标准化缺失等瓶颈。随着精准医学和合成生物学技术的发展,工程化改造的后生元(如靶向递送特定代谢产物)或将成为牙周炎个体化治疗的重要突破点,随着研究的深入,后生元有望成为牙周炎治疗的重要辅助手段。

参考文献

- [1] Kwon, T., Lamster, I.B. and Levin, L. (2021) Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*, **71**, 462-476. <https://doi.org/10.1111/idxj.12630>
- [2] Quirynen, M., De Soete, M., Dierickx, K. and Van Steenberghe, D. (2001) The Intra-Oral Translocation of Periodontopathogens Jeopardises the Outcome of Periodontal Therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, **28**, 499-507. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2001.028006499.x>
- [3] Gager, Y., Koppe, J., Vogl, I., Gabert, J. and Jentsch, H. (2023) Antibiotic Resistance Genes in the Subgingival Microbiome and Implications for Periodontitis Therapy. *Journal of Periodontology*, **94**, 1295-1301. <https://doi.org/10.1002/jper.22-0696>
- [4] Matsubara, V.H., Bandara, H.M.H.N., Ishikawa, K.H., Mayer, M.P.A. and Samaranayake, L.P. (2016) The Role of Probiotic Bacteria in Managing Periodontal Disease: A Systematic Review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **14**, 643-655. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1194198>
- [5] 吴冰悦, 赵武杰, 贾漪涛. 后生元的临床应用价值及前景展望[J]. 肠外与肠内营养, 2022, 29(4): 242-247.
- [6] Teame, T., Wang, A., Xie, M., Zhang, Z., Yang, Y., Ding, Q., et al. (2020) Paraprobiotics and Postbiotics of Probiotic Lactobacilli, Their Positive Effects on the Host and Action Mechanisms: A Review. *Frontiers in Nutrition*, **7**, Article ID: 570344. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.570344>
- [7] 刘红霞, 李雪利, 吴秀英, 等. 后生元研究进展及应用现状[J]. 食品科学, 2024, 45(1): 326-333.
- [8] 瞿茜楠, 兰冬雪, 黄天, 等. 后生元的功能及应用研究进展[J]. 食品研究与开发, 2023, 44(7): 6-13.
- [9] Żółkiewicz, J., Marzec, A., Ruszczyński, M. and Feleszko, W. (2020) Postbiotics—A Step beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*, **12**, Article No. 2189. <https://doi.org/10.3390/nu12082189>
- [10] Moraes, R.M., Schlagenhauf, U. and Anbinder, A.L. (2022) Outside the Limits of Bacterial Viability: Postbiotics in the Management of Periodontitis. *Biochemical Pharmacology*, **201**, Article ID: 115072. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115072>
- [11] Shin, H., Baek, D. and Lee, S. (2018) Inhibitory Effect of *Lactococcus lactis* on the Bioactivity of Periodontopathogens. *The Journal of General and Applied Microbiology*, **64**, 55-61. <https://doi.org/10.2323/jgam.2017.06.003>
- [12] Lim, H., Yeu, J., Hong, S. and Kang, M. (2018) Characterization of Antibacterial Cell-Free Supernatant from Oral Care Probiotic *Weissella cibaria*, CMU. *Molecules*, **23**, Article No. 1984. <https://doi.org/10.3390/molecules23081984>
- [13] Jang, H., Kang, M., Yi, S., Hong, J. and Hong, S. (2016) Comparative Study on the Characteristics of *Weissella cibaria* CMU and Probiotic Strains for Oral Care. *Molecules*, **21**, Article No. 1752. <https://doi.org/10.3390/molecules21121752>
- [14] Liu, T., Tsai, T. and Pan, T. (2018) The Anti-Periodontitis Effects of Ethanol Extract Prepared Using *Lactobacillus*

- paracasei* Subsp. *Paracasei* NTU 101. *Nutrients*, **10**, Article No. 472. <https://doi.org/10.3390/nu10040472>
- [15] Moman, R., O'Neill, C.A., Ledder, R.G., Cheesapcharoen, T. and McBain, A.J. (2020) Mitigation of the Toxic Effects of Periodontal Pathogens by Candidate Probiotics in Oral Keratinocytes, and in an Invertebrate Model. *Frontiers in Microbiology*, **11**, Article No. 999. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00999>
- [16] Chen, Y., Hsieh, P., Ho, H., Hsieh, S., Kuo, Y., Yang, S., *et al.* (2020) Antibacterial Activity of Viable and Heat-Killed Probiotic Strains against Oral Pathogens. *Letters in Applied Microbiology*, **70**, 310-317. <https://doi.org/10.1111/lam.13275>
- [17] Geraldo, B.M.C., Batalha, M.N., Milhan, N.V.M., Rossoni, R.D., Scorzoni, L. and Anbinder, A.L. (2019) Heat-Killed *Lactobacillus reuteri* and Cell-Free Culture Supernatant Have Similar Effects to Viable Probiotics during Interaction with *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Periodontal Research*, **55**, 215-220. <https://doi.org/10.1111/jre.12704>
- [18] Santos, T.A., Scorzoni, L., Correia, R., Junqueira, J.C. and Anbinder, A.L. (2020) Interaction between *Lactobacillus reuteri* and Periodontopathogenic Bacteria Using *in Vitro* and *in Vivo* (*G. mellonella*) Approaches. *Pathogens and Disease*, **78**, ftaa044. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftaa044>
- [19] Ishikawa, K.H., Mita, D., Kawamoto, D., Nicoli, J.R., Albuquerque-Souza, E., Lorenzetti Simionato, M.R., *et al.* (2020) Probiotics Alter Biofilm Formation and the Transcription of *Porphyromonas gingivalis* Virulence-Associated Genes. *Journal of Oral Microbiology*, **12**, Article ID: 1805553. <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1805553>
- [20] Ishikawa, K.H., Bueno, M.R., Kawamoto, D., Simionato, M.R.L. and Mayer, M.P.A. (2021) Lactobacilli Postbiotics Reduce Biofilm Formation and Alter Transcription of Virulence Genes of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Molecular Oral Microbiology*, **36**, 92-102. <https://doi.org/10.1111/omi.12330>
- [21] Yang, K.M., Kim, J., Kim, H., Kim, Y., Oh, J., Jung, H., *et al.* (2021) *Lactobacillus reuteri* AN417 Cell-Free Culture Supernatant as a Novel Antibacterial Agent Targeting Oral Pathogenic Bacteria. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 1631. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80921-x>
- [22] Lu, S., Huang, R. and Chou, T. (2013) Magnolol Ameliorates Ligature-Induced Periodontitis in Rats and Osteoclastogenesis: *In Vivo* and *in Vitro* Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2013**, Article ID: 634095. <https://doi.org/10.1155/2013/634095>
- [23] Taubman, M.A., Valverde, P., Han, X. and Kawai, T. (2005) Immune Response: The Key to Bone Resorption in Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, **76**, 2033-2041. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-s.2033>
- [24] Song, F., Wei, C., Zhou, L., Qin, A., Yang, M., Tickner, J., *et al.* (2017) Luteoloside Prevents Lipopolysaccharide-Induced Osteolysis and Suppresses Rankl-Induced Osteoclastogenesis through Attenuating RANKL Signaling Cascades. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 1723-1735. <https://doi.org/10.1002/jcp.26084>
- [25] Jung, J., Baek, S., Nguyen, T.H., Kim, J.W., Kang, C., Kim, S., *et al.* (2021) Effects of Probiotic Culture Supernatant on Cariogenic Biofilm Formation and Rankl-Induced Osteoclastogenesis in RAW 264.7 Macrophages. *Molecules*, **26**, Article No. 733. <https://doi.org/10.3390/molecules26030733>
- [26] Maekawa, T. and Hajishengallis, G. (2014) Topical Treatment with Probiotic *Lactobacillus brevis* CD2 Inhibits Experimental Periodontal Inflammation and Bone Loss. *Journal of Periodontal Research*, **49**, 785-791. <https://doi.org/10.1111/jre.12164>
- [27] Di Marzio, L., Paola Russo, F., D'Alo, S., Biordi, L., Ulisse, S., Amicosante, G., *et al.* (2001) Apoptotic Effects of Selected Strains of Lactic Acid Bacteria on a Human T Leukemia Cell Line Are Associated with Bacterial Arginine Deiminase and/or Sphingomyelinase Activities. *Nutrition and Cancer*, **40**, 185-196. https://doi.org/10.1207/s15327914nc402_16
- [28] Reher, V.G.S., Zenóbio, E.G., Costa, F.O., Reher, P. and Soares, R.V. (2007) Nitric Oxide Levels in Saliva Increase with Severity of Chronic Periodontitis. *Journal of Oral Science*, **49**, 271-276. <https://doi.org/10.2334/josnusd.49.271>
- [29] Herrera, B.S., Martins-Porto, R., Maia-Dantas, A., Campi, P., Spolidorio, L.C., Costa, S.K.P., *et al.* (2011) Inos-Derived Nitric Oxide Stimulates Osteoclast Activity and Alveolar Bone Loss in Ligature-Induced Periodontitis in Rats. *Journal of Periodontology*, **82**, 1608-1615. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.100768>
- [30] Moraes, R.M., Lescura, C.M., Milhan, N.V.M., Ribeiro, J.L., Silva, F.A. and Anbinder, A.L. (2020) Live and Heat-Killed *Lactobacillus reuteri* Reduce Alveolar Bone Loss on Induced Periodontitis in Rats. *Archives of Oral Biology*, **119**, Article ID: 104894. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104894>
- [31] Park, E., Ha, J., Lim, S., Kim, G. and Yoon, Y. (2021) Development of Postbiotics by Whey Bioconversion with *Enterococcus faecalis* M157 KACC81148BP and *Lactococcus lactis* CAU2013 KACC81152BP for Treating Periodontal Disease and Improving Gut Health. *Journal of Dairy Science*, **104**, 12321-12331. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20616>
- [32] Gatej, S.M., Marino, V., Bright, R., Fitzsimmons, T.R., Gully, N., Zilm, P., *et al.* (2017) Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG Prevents Alveolar Bone Loss in a Mouse Model of Experimental Periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, **45**, 204-212. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12838>
- [33] Van Dyke, T.E., Bartold, P.M. and Reynolds, E.C. (2020) The Nexus between Periodontal Inflammation and Dysbiosis.

- Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00511>
- [34] Taguchi, C., Arikawa, K., Saitou, M., Uchiyama, T., Watanabe, I., Tobita, K., *et al.* (2015) Orally Ingested *Lactobacillus crispatus* KT-11 Inhibits *Porphyromonas gingivalis* Infected Alveolar Bone Resorption. *International Journal of Oral-Medical Sciences*, **13**, 102-109. <https://doi.org/10.5466/ijoms.13.102>
- [35] Iwasaki, K., Maeda, K., Hidaka, K., *et al.* (2016) Daily Intake of Heat-Killed *Lactobacillus plantarum* L-137 Decreases the Probing Depth in Patients Undergoing Supportive Periodontal Therapy. *Oral Health and Preventive Dentistry*, **14**, 207-214.
- [36] Hirose, Y., Yamamoto, Y., Yoshikai, Y. and Murosaki, S. (2013) Oral Intake of Heat-Killed *Lactobacillus plantarum* L-137 Decreases the Incidence of Upper Respiratory Tract Infection in Healthy Subjects with High Levels of Psychological Stress. *Journal of Nutritional Science*, **2**, e39. <https://doi.org/10.1017/jns.2013.35>
- [37] Butera, A., Pascadopoli, M., Pellegrini, M., Gallo, S., Zampetti, P., Cuggia, G., *et al.* (2022) Domiciliary Use of Chlorhexidine vs Postbiotic Gels in Patients with Peri-Implant Mucositis: A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *Applied Sciences*, **12**, Article No. 2800. <https://doi.org/10.3390/app12062800>
- [38] Rui, W., Zhong, S., Li, X., Tang, X., Wang, L. and Yang, J. (2024) Evaluating the Role of Postbiotics in the Modulation of Human Oral Microbiota: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. <https://doi.org/10.1007/s12602-024-10238-y>
- [39] Lin, C., Chen, Y., Ho, H., Kuo, Y., Lin, W., Chen, J., *et al.* (2022) Impact of the Food Grade Heat-Killed Probiotic and Postbiotic Oral Lozenges in Oral Hygiene. *Aging*, **14**, 2221-2238. <https://doi.org/10.18632/aging.203923>
- [40] 丁琴凤, 马丽, 冯希平. 嗜酸乳杆菌及其灭活菌粘附及拮抗牙周致病菌特性研究[J]. 现代口腔医学杂志, 2012, 26(6): 378-382.
- [41] Li, X., Zhao, Z., Guo, S., Yang, C., Gao, Y., Li, L., *et al.* (2024) Effects of Toothpaste Containing Inactivated *Lactica-seibacillus paracasei* Probio-01 on Plaque-Induced Gingivitis and Dental Plaque Microbiota. *Microbial Pathogenesis*, **192**, Article ID: 106701. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106701>